

# PANCREATITE ACUTA NEL CANE SECONDARIA A TERAPIA ANTICONVULSIVANTE CON FENOBARBITAL IMPIEGATO SINGOLARMENTE O IN ASSOCIAZIONE AL BROMURO DI POTASSIO

## ACUTE PANCREATITIS IN THE DOG SECONDARY TO ANTI-CONVULSIVANT THERAPY WITH PHENOBARBITAL OR WITH PHENOBARBITAL IN ASSOCIATION WITH POTASSIUM BROMIDE

MARCO BIZZETI <sup>(1)</sup>, IGOR CROCE <sup>(2)</sup>, MICAELA SGORBINI <sup>(3)</sup>

### RIASSUNTO

In corso di terapia anticonvulsivante con Fenobarbital o con l'associazione Fenobarbital/Bromuro di potassio, è stata segnalata nel cane l'insorgenza di pancreatite acuta, ma solamente in alcuni studi è riportata la prevalenza.

Scopo del presente lavoro è stato stabilire se fosse reale la relazione tra l'uso di farmaci anticonvulsivanti e patologie infiammatorie acute a carico del pancreas.

Lo studio è stato condotto su 14 soggetti affetti da epilessia idiopatica e trattati con Fenobarbital da solo o in associazione a Bromuro di potassio. In tutti i soggetti è stato effettuato un esame obiettivo generale e particolare dell'apparato gastroenterico; inoltre è stato fatto un prelievo di sangue per la valutazione delle attività sieriche di  $\alpha$ -amilasi e lipasi che aumentano anche in corso di pancreatiti acute. In caso di sintomi clinici riferibili a tale patologia ed in presenza di un aumento delle attività enzimatiche, sono stati eseguiti ulteriori accertamenti diagnostici (esame ecografico e test cPLI) che hanno confermato l'ipotesi diagnostica di coinvolgimento pancreatico.

Nei cani epilettici trattati con solo Fenobarbital è stata accertata una prevalenza della pancreatite acuta del 14,3%, mentre nei cani trattati con l'associazione Fenobarbital/Bromuro di potassio abbiamo riscontrato una prevalenza della patologia del 43,8%.

Alla luce dei risultati da noi ottenuti, possiamo affermare che sembra esistere un rischio di sviluppo di pancreatite acuta in soggetti sottoposti a terapia anticonvulsivante con Fenobarbital impiegato da solo o in associazione con Bromuro di potassio; inoltre sembra che il rischio sia maggiore per l'associazione Fenobarbital/Bromuro di potassio rispetto all'utilizzo del Fenobarbital da solo.

Parole chiave: cane; Fenobarbital; Bromuro di potassio; pancreatite acuta; epilessia.

### SUMMARY

Acute pancreatitis is reported in epileptic dogs treated with Phenobarbital or Phenobarbital/Potassium bromide, even if the prevalence is not specified. The aim of this paper was to verify the relation between anti-convulsivant therapy and pancreatitis.

Fourteen dogs with idiopathic epilepsy treated with Phenobarbital or with Phenobarbital/

<sup>(1)</sup> Dipartimento di Clinica Veterinaria, Direttore Prof. Francesco Camillo.

<sup>(2)</sup> Collaboratore esterno.

<sup>(3)</sup> Titolare di Assegno di Ricerca.

Ricerca effettuata con fondi di Ateneo, ex 60%. Si ringrazia il dott. S. Demi per le analisi di laboratorio.

Potassium bromide have been investigated. A complete clinical exam and a GI exam were performed; in all the subjects, serum activity of amylase and lipase was evaluated. In case of symptoms related to acute pancreatitis and/or pancreatic enzyme values increased, an ultrasound exam of the abdomen was performed and the cPLI were evaluated on blood samples, in order to verify the presumptive diagnosis of acute pancreatitis.

The prevalence of acute pancreatitis in epileptic dogs treated with Phenobarbital alone was 14,3%, while the prevalence of this pathology in dogs treated with Phenobarbital/Potassium bromide was 42,8%.

Our results seem to confirm what reported in literature concerning the relation between the anticonvulsivant therapy and acute pancreatitis. Furthermore, the prevalence of acute pancreatitis seems to be increased by the use of the association Phenobarbital/Potassium bromide.

Key words: dog; Phenobarbital; Potassium bromide; acute pancreatitis; epilepsy.

## INTRODUZIONE

Il farmaco di prima scelta per il controllo delle crisi convulsive nel cane è il Fenobarbital, ma in alcuni casi non è possibile limitare gli accessi epilettici giungendo a situazioni di refrattarietà in cui è necessaria la somministrazione di un secondo farmaco d'associazione come il Bromuro di potassio (KBr) (Bizzeti et al., 2002). Gli effetti collaterali del Fenobarbital sono stati ampiamente descritti in letteratura: poliuria, polidipsia, polifagia, depressione del sensorio, atassia e in caso di terapie protratte per lungo tempo viene segnalata epatotossicità (Boothe, 1998).

Il KBr, impiegato dapprima come terapia aggiuntiva al Fenobarbital, è stato recentemente usato da alcuni come monoterapia (Nelson & Couto, 2006). Tra gli effetti collaterali del KBr sono stati segnalati gli stessi indicati per il Fenobarbital, dermatiti, irritazione gastrica e la diminuzione del metabolismo basale. A differenza del Fenobarbital, il KBr non è epatotossico perché non viene metabolizzato dal fegato (Adams, 1999). L'impiego dell'associazione Fenobarbital/KBr può determinare l'insorgenza di effetti collaterali generalmente non menzionati per i singoli farmaci. Tra questi, è riportata l'insorgenza di pancreatite acuta (Gaskill & Cribb, 2000).

Scopo di questo studio è stato quello di verificare quanto effettivamente i farmaci anticonvulsivanti possano determinare patologie infiammatorie acute a carico del pancreas.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su 14 cani diversi per razza, sesso, età, affetti da epilessia idiopatica ed in terapia anticonvulsivante. In particolare, 7/14 (50%) venivano trattati con monoterapia fenobarbitalica (gruppo A), mentre 7/14 (50%) sottoposti a terapia con associazione Fenobarbital/KBr (gruppo B). Il gruppo A comprendeva 3 meticci, 1 Boxer, 1 Dalmata, 1 Beagle ed 1 Maltese, aveva una età media di 7,8 anni, era composto da 4 maschi e 3 femmine; il gruppo B comprendeva 1 Golden retriever, 1 Setter irlandese, 1 Pastore maremmano, 1 Dogue de Bordeaux, 1 Border collie, 1

Pechinese ed 1 meticcio, aveva una età media di 7 anni, era composto da 6 maschi ed 1 femmina.

Ogni soggetto è stato sottoposto a visita clinica generale ed esame obiettivo particolare dell'apparato gastroenterico. In tutti i soggetti è stato effettuato un prelievo di sangue dalla vena cefalica dell'avambraccio, il campione è stato raccolto in provette senza anticoagulante e centrifugato, quindi il siero è stato utilizzato per la determinazione dell'attività dell' $\alpha$ -amilasi (metodo cinetico-EPS bloccato, FAR S.r.l., Verona, Italia) e lipasi (metodo Glicerol fosfato ossidasi/perossidasi, BioSystems S.A., Barcellona, Spagna); (per entrambi lettura spettrofotometrica, lunghezza d'onda 405 nm per l' $\alpha$ -amilasi e 546 nm per la lipasi; SLIM, SEAC, Firenze, Italia).

In presenza di segni clinici riferibili a pancreatite acuta e/o valori di  $\alpha$ -amilasi e lipasi alterati (Ruau, 2003; Holm et al., 2003, Nelson & Couto, 2006), è stato eseguito un esame ecografico dell'addome (sonda settoriale multifrequenza 5 mHz, ecografo TOSHIBA SSA-350 COREVISION PRO, Giappone) e la determinazione dell'immunoreattività pancreatica canina (cPLI) (Spec cPL Test<sup>®</sup>, Vet-Med-Lab, Milano) per confermare l'ipotesi diagnostica (Steiner, 2003).

## RISULTATI

I risultati sono riportati in Tab. I (gruppo A) e Tab. II (gruppo B). Per quanto riguarda il gruppo A, dei 7 soggetti presi in considerazione solamente 1/7 (14,3%) ha presentato in corso di terapia anticonvulsivante segni clinici riferibili a pancreatite acuta; il sospetto di questa patologia è stato confermato sia con la determinazione dei valori di  $\alpha$ -amilasi e lipasi, sia con l'esame ecografico che il cPLI. Per quanto riguarda il gruppo B, dei 7 cani considerati, in 3/7 (42,8%) sono stati riscontrati segni clinici ed ecografici riferibili a pancreatite acuta; in tutti e tre i casi il cPLI è risultato aumentato. In 2/3, le attività dell' $\alpha$ -amilasi e della lipasi erano aumentate, in 1/3 soggetto l' $\alpha$ -amilasi era alterata mentre la lipasi non è stata dosata a causa di un errato stoccaggio.

Soggetti con attività enzimatiche aumentate non associate a segni clinici, alterazioni ecografiche e modificazioni del cPLI non sono stati considerati affetti da pancreatite acuta.

## CONCLUSIONI

Nella nostra indagine la prevalenza della pancreatite acuta in corso di terapia anticonvulsivante con l'associazione Fenobarbital/KBr è risultata 42,8% e con la monoterapia fenobarbitalica 14,3%. Sebbene la popolazione da noi esaminata sia esigua, le percentuali rilevate sono molto simili a quelle di autori (Gaskill & Cribb, 2000) che hanno condotto indagini su un numero molto più ampio di cani. Per questo motivo ed in considerazione di quanto possa essere grave una pancreatite acuta, riteniamo che i cani epilettici debbano essere routinariamente monitorati non solo per la determinazione della fenobarbitalemia o bromuremia, ma anche per la determinazione delle attività dell' $\alpha$ -amilasi e lipasi.

**Tab. I.** Gruppo A. *Group A.* Legenda – M: maschio. *Male*; F: femmina. *Female*; ↑: aumento attività enzimatiche. *Increased values*. Vn: Valutazione normale. *Normal evaluation*.

	Razza <i>Breed</i>	Sesso <i>Gender</i>	Età (anni) <i>Age</i> (years)	Segni clinici di pancreatite acuta <i>Acute pancreatitis symptoms</i>	α-amilasi 1230- 1970 mU/ml <i>Amylase</i>	Lipasi <300 mU/ml <i>Lipase</i>	Esame ecografico <i>Ultrasound exam</i>	cPLI 2,2- 102,1 µg/ml <i>cPLI</i>
1	Dalmata <i>Dalmatian</i>	M	10	SI <i>YES</i>	6208 ↑	780 ↑	Pancreatite acuta <i>Acute pancreatitis</i>	160,3 ↑
2	Meticcio <i>Mongrel</i>	F	4	NO <i>NO</i>	1107	158	Vn	Vn
3	Meticcio <i>Mongrel</i>	F	7	NO <i>NO</i>	2458 ↑	167	Vn	Vn
4	Beagle <i>Beagle</i>	F	6	NO <i>NO</i>	1650	220	Vn	Vn
5	Boxer <i>Boxer</i>	M	9	NO <i>NO</i>	1440	130	Vn	Vn
6	Meticcio <i>Mongrel</i>	M	9	NO <i>NO</i>	1280	199	Vn	Vn
7	Maltese <i>Maltese</i>	M	10	NO <i>NO</i>	1578	214,9	Vn	Vn

#### BIBLIOGRAFIA

- ADAMS H.R. (1999). Farmacologia e terapeutica veterinaria. Seconda edizione italiana a cura del prof. Beretta C., 415-438.
- BIZZETI M., SGORBINI M., DEMI S. (2002). Impiego del Bromuro di potassio in cani epilettici. Studio retrospettivo su 100 casi. Ann. Fac. Med. Vet., Univ. Pisa, 55: 59-56.
- BOOTHE D.M. (1998). Anticonvulsant therapy in small animals. Vet. Clin. North Am. Small An. Pract., 8: 411-488.
- GASKILL C.L., CRIBB A.E. (2000). Pancreatitis associated with Potassium bromide/Phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. Can. Vet. J., 41: 555-558.

**Tab. II.** Gruppo B. *Group B.* Legenda – M: maschio. *Male*; F: femmina. *Female*; ↑: aumento attività enzimatiche. *Increased values.* Vn: Valutazione normale. *Normal evaluation.*

	Razza <i>Breed</i>	Sesso <i>Gender</i>	Età (anni) <i>Age</i> (years)	Segni clinici di pancreatite acuta <i>Acute</i> <i>pancreatitis</i> <i>symptoms</i>	α-amilasi 1230- 1970 mU/ml <i>Amylase</i>	Lipasi <300 mU/ml <i>Lipase</i>	Esame ecografico <i>Ultrasound</i> <i>exam</i>	cPLI 2,2- 102,1 μg/ml <i>cPLI</i>
1	Meticcio <i>Mongrel</i>	M	10	NO NO	1220,5	182,8	Vn	Vn
2	Golden retriever <i>Golden</i> <i>retriever</i>	M	7	SI YES	6530 ↑	612 ↑	Pancreatite acuta <i>Acute</i> <i>pancreatitis</i>	138,7 ↑
3	Setter irlandese <i>Irish setter</i>	F	5	NO NO	2090,8 ↑	—	Vn	Vn
4	Pastore maremmano <i>Maremmano</i> <i>Sheperd</i>	M	4	SI YES	7540 ↑	985 ↑	Pancreatite acuta <i>Acute</i> <i>pancreatitis</i>	180,1 ↑
5	Dogue de Bordeaux <i>Dogue de</i> <i>Bordeaux</i>	M	4	SI YES	6228 ↑	670 ↑	Pancreatite acuta <i>Acute</i> <i>pancreatitis</i>	140,7 ↑
6	Border collie <i>Border collie</i>	M	11	NO NO	1352,6	176,9	Vn	Vn
7	Pechinese <i>Pechingese</i>	M	8	NO NO	1079,3	110,7	Vn	Vn

HOLM J.L., CHAN D.L., ROZANSKI E.A. (2003). Acute pancreatitis in dogs. *J. Vet. Em. Crit. Care*, 13(4): 201-213.

NELSON R.W., COUTO C.G. (2006). *Medicina interna del cane e del gatto*. III edizione, EV Editore, Cremona, pp. 1013-1027.

RUAUX C.G. (2003). Diagnostic Approaches to acute pancreatitis. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(4): 245-249.

STEINER J.M. (2003). Diagnosis of pancreatitis. *Vet. Clin. Small Anim. Pract.*, 33: 1181-1195.

